

Kobalamina w metabolizmie aminokwasów siarkowych.

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Kobalamina - Witamina B12

- W 1926 Whipple i współpracownicy ogłosili , że podawanie wątroby wykrwawionym 20 psom przyspiesza ich powrót do zdrowia.
- Minot i Murphy podjęli dalsze badania kliniczne dowodząc, że wątroba jest skutecznym środkiem leczniczym w leczeniu niedokrwistości złośliwej.
- W 1948 Rickes ze współpracownikami, wyizolowali z wątroby czysty, krystaliczny związek o czerwonym zabarwieniu, który w dawkach kilku mikrogramów zapobiegał wystąpieniu niedokrwistości

Kobalamina - Witamina B12

Witaminy to niskocząsteczkowe związki organiczne, których obecność w organizmie w niewielkich ilościach jest niezbędna do prawidłowego przebiegu wielu procesów metabolicznych

- Rozpuszczalne w tłuszczach: A, E, D, K

Niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach mogą być spowodowane: niedostateczną podażą, czynnikami ograniczającymi trawienie/wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, dietą ubogotłuszczową, biegunką tłuszczową, schorzeniami dróg żółciowych. Nadmiar może być toksyczny (witamina A, D)

- Rozpuszczalne w wodzie: witaminy z grupy B, witamina C, kwas pantotenowy.

Głównie pełnią funkcję kofaktorów enzymów.

Kobalamina - Witamina B12

- Należy do witamin rozpuszczalnych w wodzie.
- Należy do witamin z grupy B.
- Niezbędna dla rozwoju i dojrzewania czerwonych krwinek oraz prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego
- Ludzie nie są w stanie syntetyzować tej witaminy.
- Źródło - Pokarmy pochodzenia zwierzęcego
- Norma : 103-517 pmol/l (140-700 pg/ml).

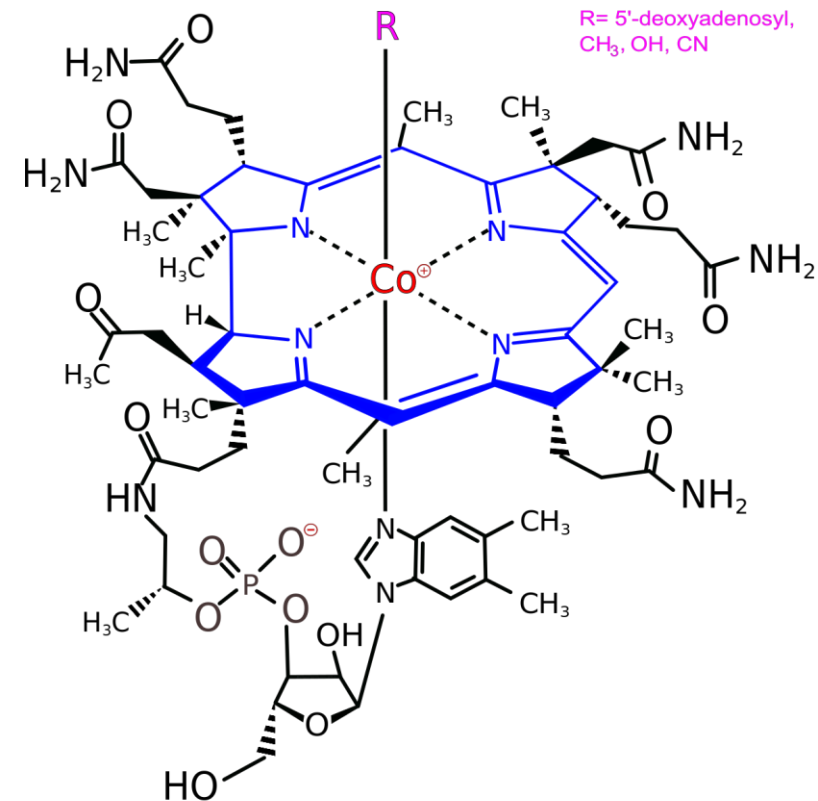
Kobalamina - Witamina B12

Jej cząsteczka złożonym związkiem koordynacyjnym (kompleksowym)
W centrum znajduje się atom kobaltu na III stopniu utlenienia i jest on koordynowany do atomów azotu sprzężonych pierścieni pirolowych tworzących makrocykliczny układ korynowy (będący zredukowaną formą porfiny). Oprócz tego w cząsteczce występuje fragment nukleotydowy z zasadą benzimidazolową.

Jedno z wiązań pomiędzy azotem a kobaltem jest labilne i mogą być w tym miejscu przyłączone różne ligandy, które stosunkowo łatwo się odrywają od całej cząsteczki.

W pozycji tej może znajdować się

- grupa cyankowa (cyjanokobalamina),
- grupa metylowa (metylokobalamina, MeCbl),
- grupa hydroksylowa (hydroksykobalamina),
- reszta 5'-deoksyadenozyny (adenozylokobalamina, AdoCbl)



Witamina B12 (Cbl) ma dwie aktywne formy koenzymów:

- metylokobalaminę (MeCbl) - jest zaangażowana wraz z kwasem foliowym w hematopoezę i rozwój mózgu.
- adenozylokobalaminę (AdCbl) – odgrywa rolę w metabolizmie węglowodanów, tłuszczów i aminokwasów, a tym samym bierze udział w tworzeniu mieliny

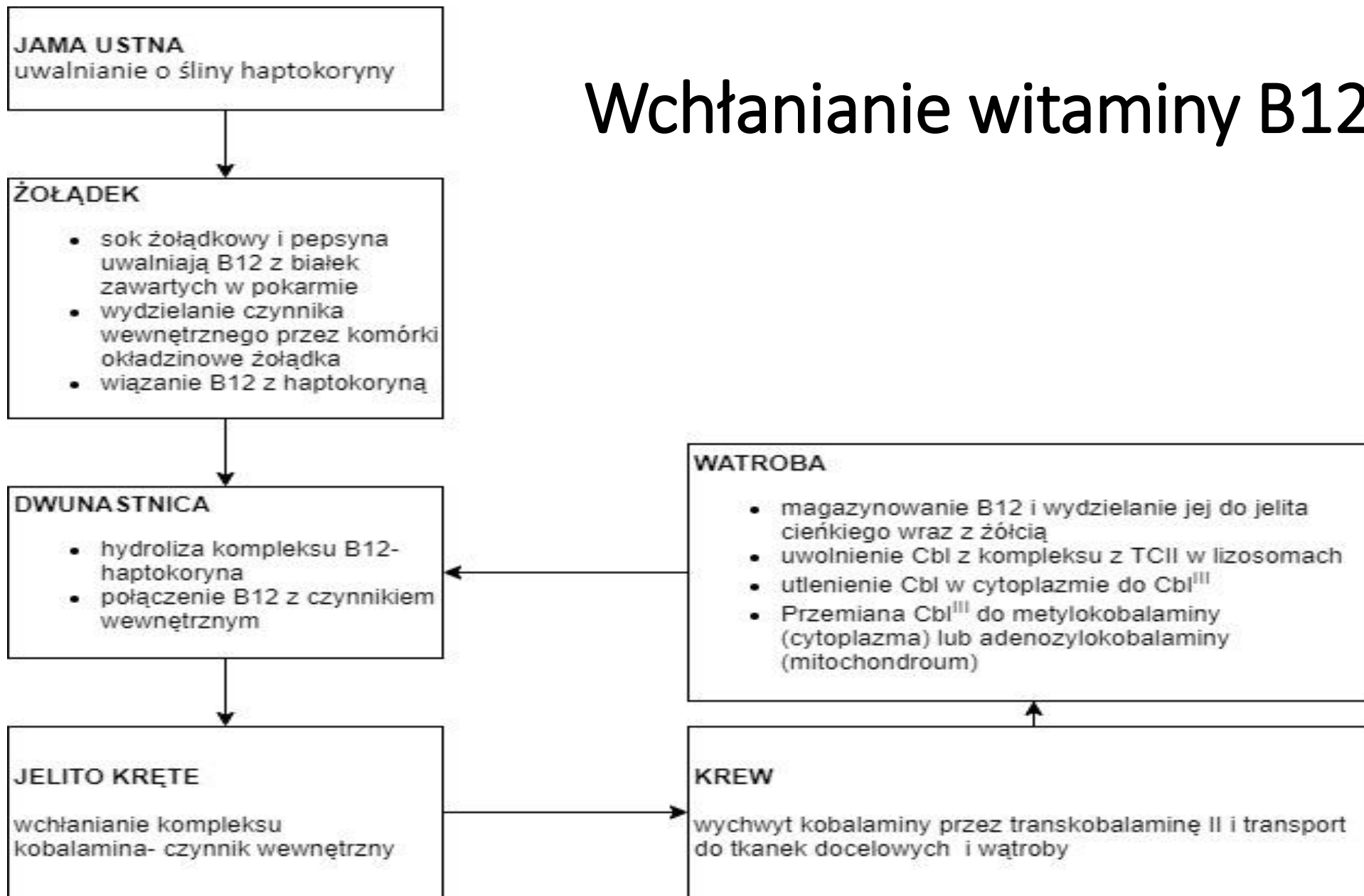
Wchłanianie witaminy B12

Wchłanianie kobalaminy z diety jest złożonym procesem, w którym biorą udział białka:

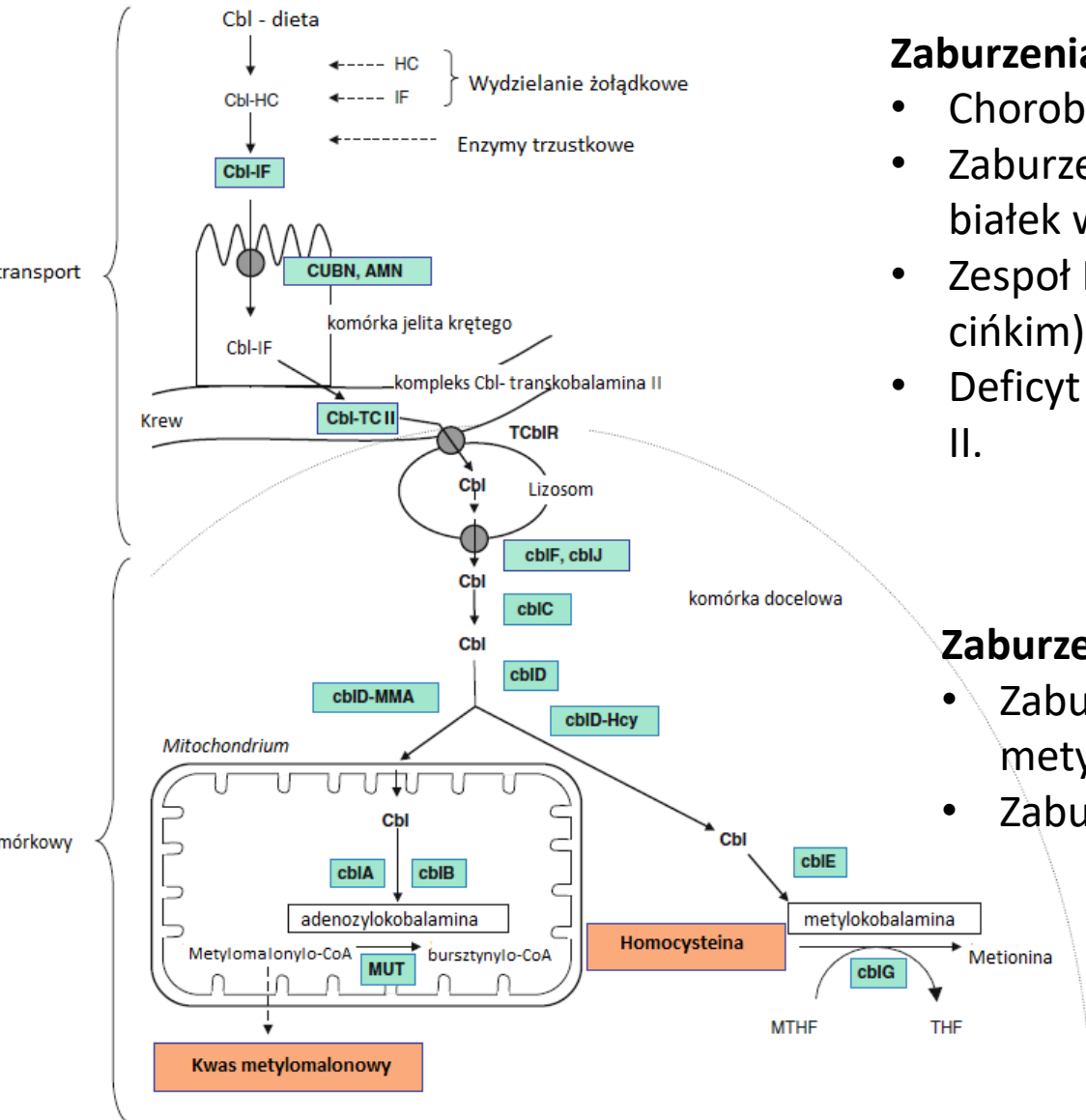
- haptokoryna
- czynnik wewnętrzny
- transkobalamina (TC). Kobalamina związana z TC nazywana jest holotranskobalamina (holoTC), która jest metabolicznie aktywną frakcją witaminy B12.

HoloTC zawiera 6 i 20% całkowitej kobalaminy, podczas gdy 80% całkowitej kobalaminy w surowicy jest związane z innym białkiem wiążącym, haptokoryną.

Wchłanianie witaminy B12



Przyczyny niedoboru kobalaminy



Zaburzenia wchłaniania i transportu kobalaminy

- Choroby żołądka i jelit.
- Zaburzenie wchłaniania kobalaminy (defekt uwalniania Cbl z białek w żołądku),
- Zespół Imerslunda i Grasbecka (zaburzenia wchłaniania w jelicie ciętym),
- Deficyt czynnika wewnętrznego , haptokoryny, transkobalaminy II.

Zaburzenia metabolizmu wewnątrzkomórkowego kobalaminy

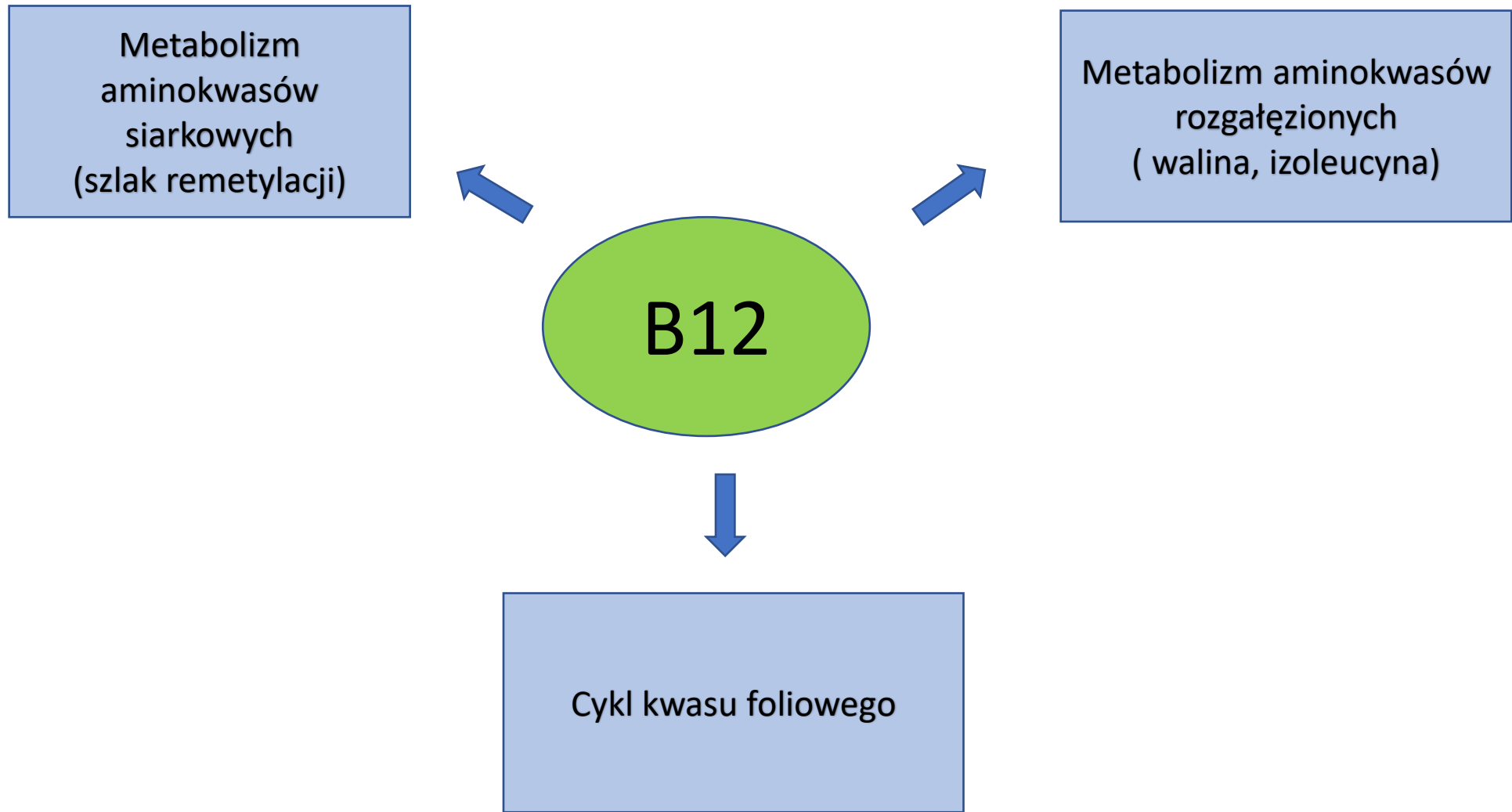
- Zaburzenia syntezy (mitochondrialne i cytozolowe) metylokobalaminy i adenozylokobalaminy.
- Zaburzenie uwalniania Cbl z lizosomów

Niedobór kobalaminy

- Niedobór kobalaminy jest powszechny na całym świecie.
- U osób w podeszłym wieku często występuje zespół złego wchłaniania kobalaminy, który może wyjaśniać niski poziom witamin.
- U osób, które spożywają niewielkie ilości kobalaminy, takich jak wegetarianie, występuje niedobór witamin.

Objawy niedoboru witaminy B12:

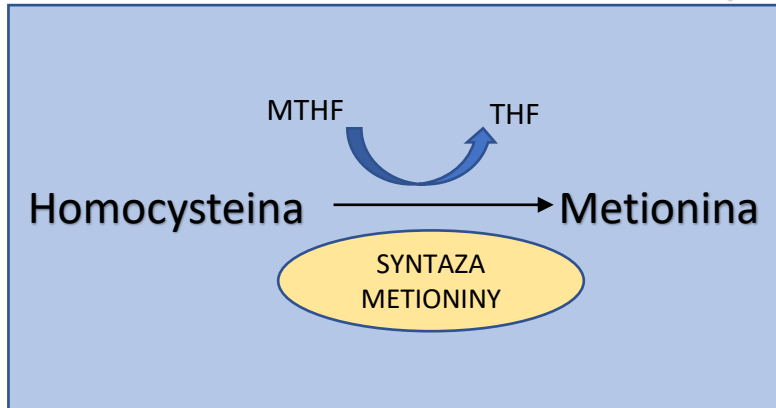
- niedokrwistość makrocytowa,
- zmiany nastroju i funkcji poznawczych,
- niedoczulica lub parestezja,
- osłabienie motoryczne,
- ataksja,
- niespecyficzne objawy żołądkowo-jelitowe



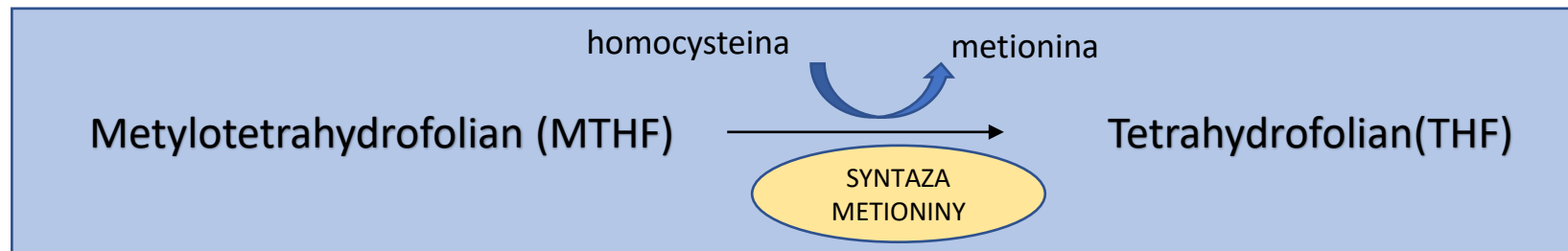
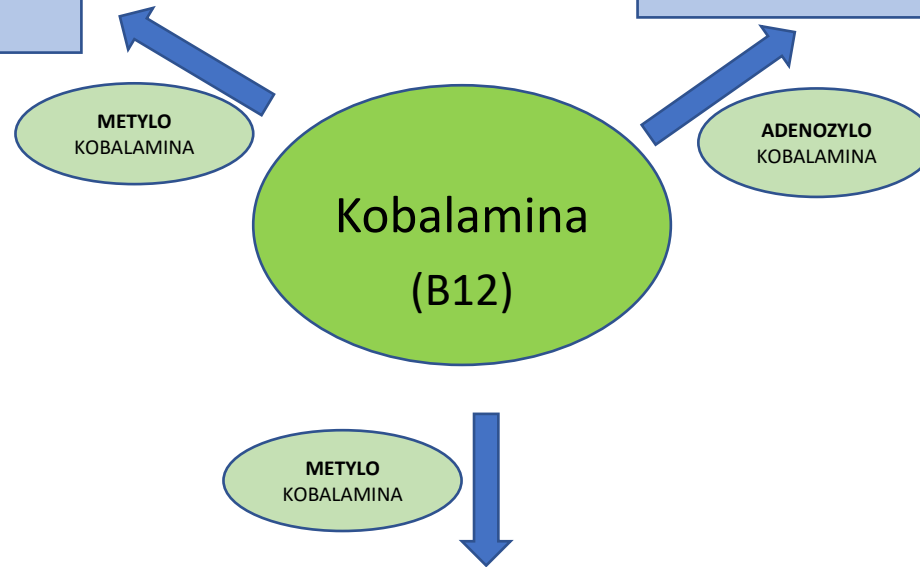
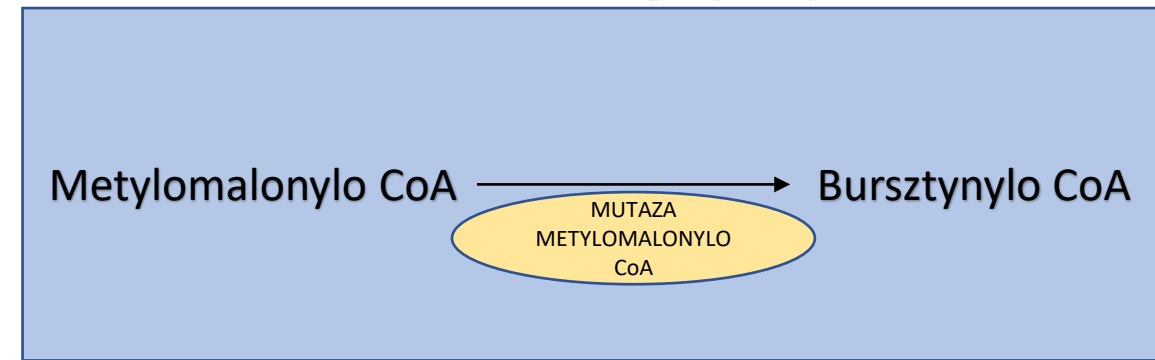
Enzymy, które wymagają kobalaminy jako kofaktora.

1. **Syntaza metioniny** - kofaktorem jest metylokobolamina
2. **Mutaza metylomalonylo-CoA** - kofaktorem jest adenozylokobalamina,

Metabolizm aminokwasów siarkowych



Metabolizm aminokwasów rozgałęzionych



Cykl kwasu foliowego



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

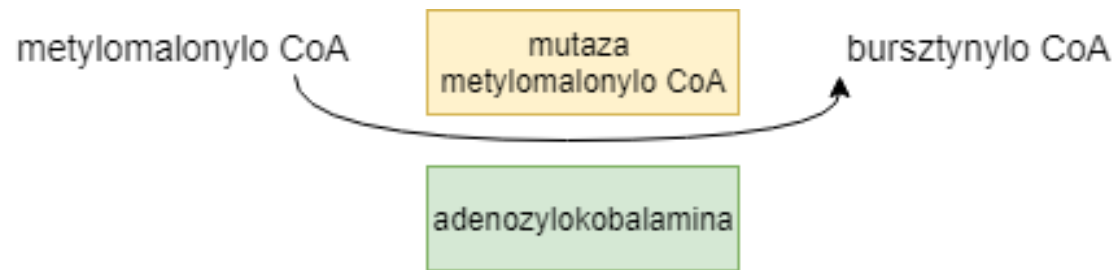


Instytut
Matki i Dziecka

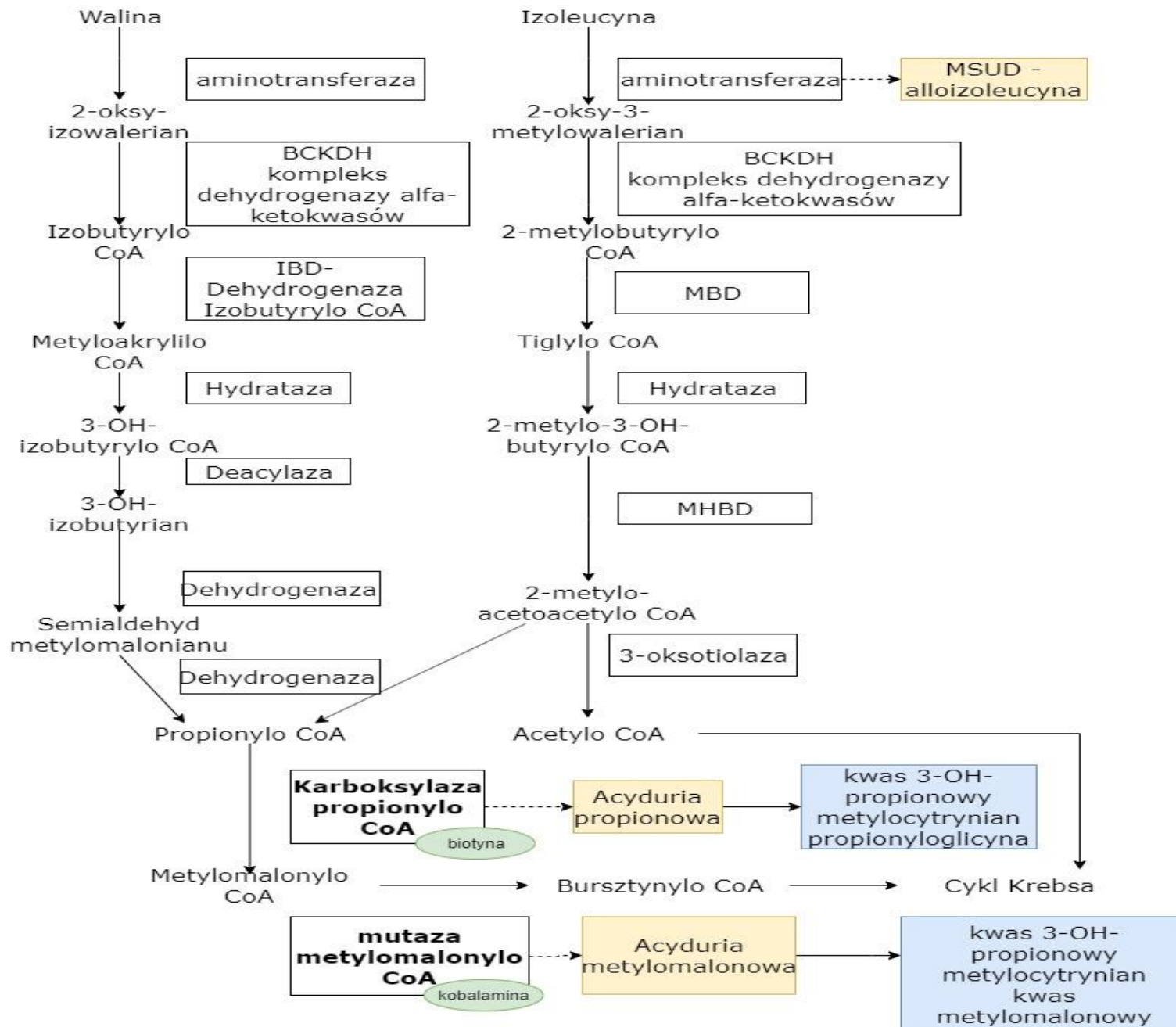
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



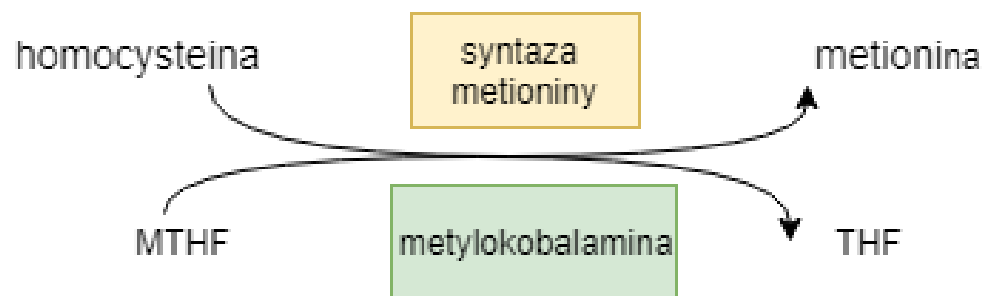
Witamina B₁₂ koenzymem **mutazę metylomalonylo-CoA** , która katalizuje konwersję metylomalonylo-CoA (pochodzącego z propionianu) do bursztynylo-CoA (metabolit cyklu Krebsa), co umożliwia wprowadzenie propionianu do cyklu przemian pirogronianu.



W niedoborze witaminy B12 zmniejszony poziom AdCbl prowadzi do zmniejszenia konwersji metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA, co w efekcie prowadzi do wzrostu metylomalonylo-CoA. Zaburza to metabolizm węglowodanów, tłuszczów, aminokwasów i mocznika, a tym samym wpływa na syntezę mieliny neuronalnej.

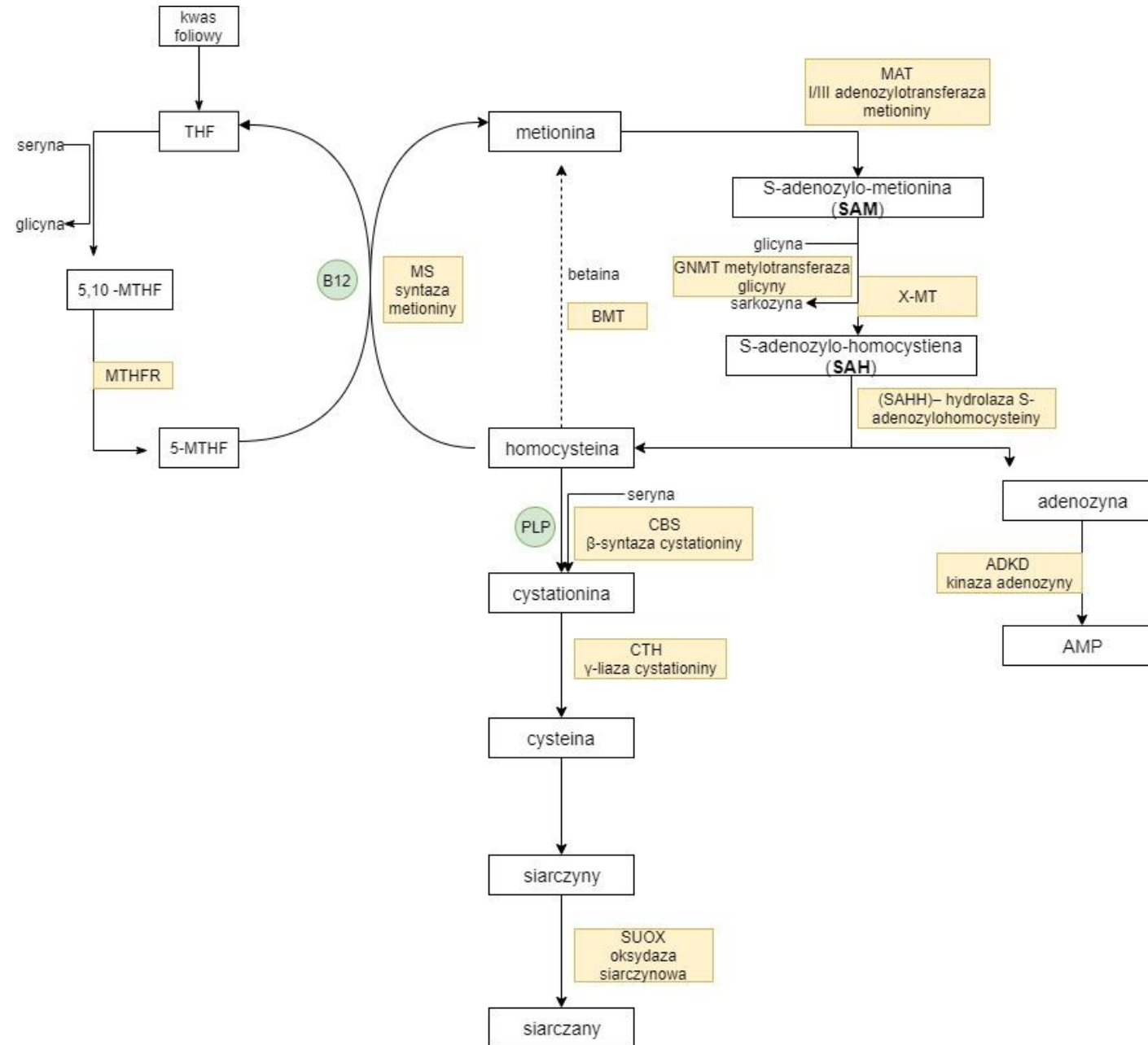


Witamina B₁₂ jest koenzymem **syntazy metioniny**, która katalizuje reakcję metylacji homocysteiny do metioniny odtwarzając tym samym H4-folian z metylo-H4-folianu (ważny donor grup metylowych w syntezie puryn i metylacji DNA)



W niedoborze witaminy B12 zmniejszony poziom MeCbl prowadzi do ``pułapki foliowej'', czyli funkcjonalnego niedoboru kwasu foliowego.

Wpływa to na szybko dzielące się komórki szpiku kostnego, które wymagają zwiększonego poziomu tymidylanu do syntezy DNA, co ostatecznie prowadzi do anemii makrocytowej.



Niedobór witaminy B12 wpływa na poziom:

Homocysteiny

- Przemiana homocysteiny do metioniny katalizowana przez syntazę metioniny. Niedobór kobalaminy prowadzi do wzrostu poziomu homocysteiny w osoczu (hiperhomocysteinemii).

Kwasu metylomalonowego

- Niedobór witaminy B12 zaburza przemianę metylomonylowegoCoA do bursztynyloCoA (zaburza pracę mutazy metylomonylowegoCoA).
- Prowadzi do podwyższonego poziomu metylomonylowegoCoA, który zakłóca syntezę kwasów tłuszczowych, powodując nieprawidłowe tworzenie mieliny.

Tetrahydrofolianu (THF)

- Niedobór B12 prowadzi do nagromadzenia się 5-MTHF. THF nie jest regenerowany co prowadzi do jego deficytu.

Ocena diagnostyczna podejrzenia niedoboru witaminy B12 polega na sprawdzeniu poziomu:

Kobalaminy i kwasu
foliowego w
surowicy.

Kwasu
metylomalonowego
w moczu.

Homocysteiny
w osoczu.

Niedobory witaminy B12

Metabolizm aminokwasów rozgałęzionych
(waliny, izoleucyny)

Metabolizm aminokwasów siarkowych

Przesiew noworodkowy

Metionina ↑

C3 –propionylkarnityna ↑

C4 DC- metylomalonylkarbonyl-CoA ↑

↓ karnityna

Profil kwasów organicznych w moczu

- Kwas metylomalonowy ↑
- *Kwas metylocytrynowy* ↑
- *Kwas 3-OH-propionowy* ↑
- *Kwas 2-Metyl-2,3-dihydroksymastowy* ↑

Profil aminokwasów w osoczu

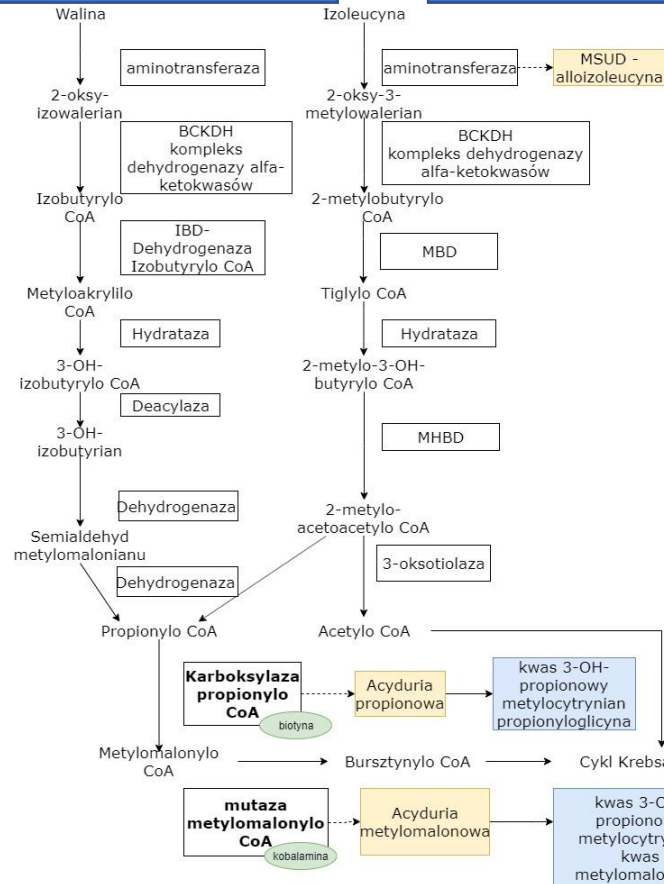
- **homocysteina ↑**
- **Metionina - norma**

Aktywność CBS - norma

Niedobory witaminy B12 a zaburzenia aktywności enzymów

Metabolizm aminokwasów rozgałęzionych (waliny, izoleucyny)

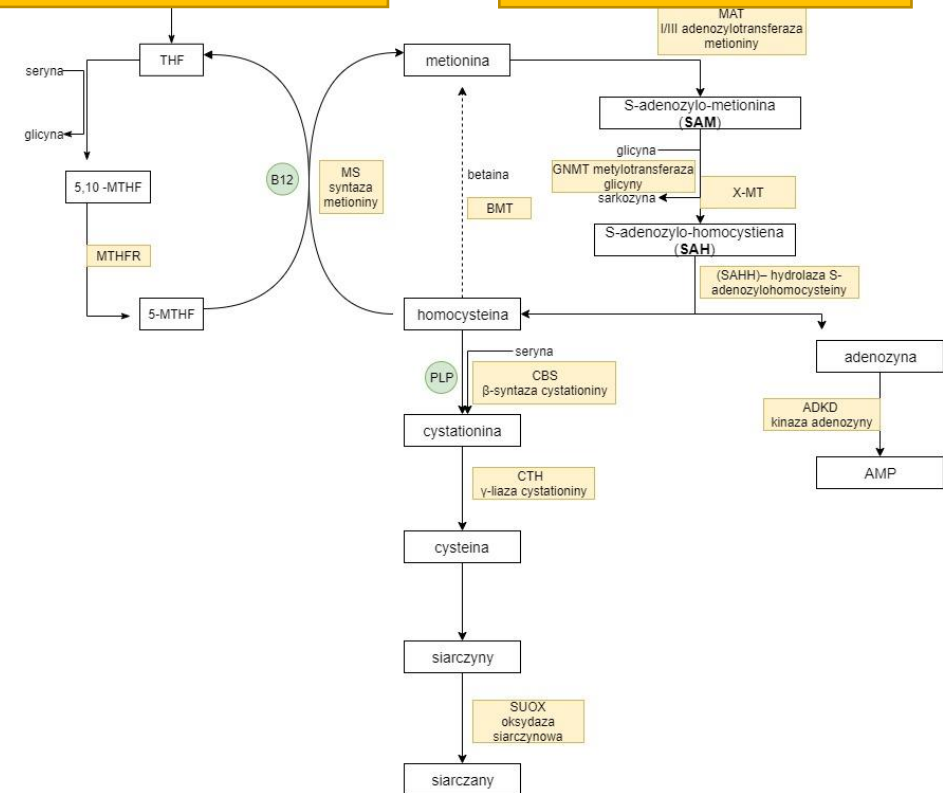
Acyduria metylomalonowa



Acyduria propionowa

Metabolizm aminokwasów siarkowych

Homocystynuria klasyczna



Inne zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych

Niedobory witaminy B12 a zaburzenia aktywności enzymów

Metabolizm aminokwasów rozgałęzionych (waliny, izoleucyny)

Acyduria metylomalonowa

Acyduria propionowa

Przesiew noworodkowy
C3 –propionylkarnityna ↑
C4 DC- metylomalonylokarnityna ↑
↓ karnityna

Profil kwasów organicznych w moczu

- **Kwas metylomalonowy** ↑ ↑
- Kwas metylocytrynowy ↑
- Kwas 3-OH-propionowy ↑
- Kwas 2-Metyl-2,3-dihydroksymasłowy ↑

Profil aminokwasów w osoczu
NORMA

Przesiew noworodkowy
C3 –propionylkarnityna ↑
C4 DC- metylomalonylokarnityna ↑
↓ karnityna;

Profil kwasów organicznych w moczu

- Kwas metylocytrynowy ↑
- Kwas 3-OH-propionowy ↑
- **Propionylglicyna** ↑

Profil aminokwasów w osoczu
↑ glicyna

Metabolizm aminokwasów siarkowych

Homocystynuria klasyczna

Inne zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych

Przesiew noworodkowy
Metionina ↑
C3 –propionylkarnityna ↑

Profil kwasów organicznych w moczu

- Kwas metylomalonowy Norma

Profil aminokwasów w osoczu

- homocysteina ↑ ↑
- metionina ↑

- Aktywność CBS ↓

Przesiew noworodkowy
Metionina ↑
C3 –propionylkarnityna ↑

Profil kwasów organicznych w moczu

- Kwas metylomalonowy Norma

Profil aminokwasów w osoczu

- homocysteina ↑
- metionina ↑

Aktywność CBS - norma

Acyduria metylomalonowa – deficyt mutazy metylomalonylo CoA

Przesiew noworodkowy

C3 –propionylkarnityna ↑
C4 DC- metylomalonylokarnityna ↑
↓ karnityna;



Profil kwasów organicznych w moczu

- Kwas metylomalonowy ↑ ↑
- Kwas metylocytrynowy ↑
- Kwas 3-OH-propionowy ↑
- Kwas 2-Metyl-2,3-dihydroksymaśłowy ↑

Profil aminokwasów w osoczu
NORMA

Deficyt witaminy B12

Przesiew noworodkowy

C3 –propionylkarnityna ↑
C4 DC- metylomalonylokarnityna ↑
↓ karnityna;



Profil kwasów organicznych w moczu

- Kwas metylomalonowy ↑
- Kwas metylocytrynowy ↑
- Kwas 3-OH-propionowy ↑
- Kwas 2-Metyl-2,3-dihydroksymaśłowy ↑

Profil aminokwasów w osoczu

- homocysteina ↑
- metionina - norma

Klasyczna homocystynuria – deficyt beta-syntazy cystationiny (CBS)

Przesiew noworodkowy
Metionina ↑
C3 –propionylkarnityna ↑



Profil kwasów organicznych w moczu
• Kwas metylomalonowy Norma

Profil aminokwasów w osoczu
• homocysteina ↑
• metionina ↑

Deficyt witaminy B12

Przesiew noworodkowy
C3 –propionylkarnityna ↑
C4 DC- metylomalonylkarbonyl-CoA ↑
↓ karnityna;



Profil kwasów organicznych w moczu
• Kwas metylomalonowy ↑
• Kwas metylocytrynowy ↑
• Kwas 3-OH-propionowy ↑
• Kwas 2-Metyl-2,3-dihydroksymaśłowy ↑

Profil aminokwasów w osoczu
• homocysteina ↑
• metionina -norma

